UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1952-1953 — N° 135

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT HORMONAL (A.C.T.H. et Cortisone) de la Maladie de HODGKIN

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Jeudi 16 Juillet 1953

PAR

Michel HUTTER

Élève de l'École de Santé Navale
Diplômé de Médecine Tropicale
Externe des Hôpitaux de Bordeaux

Né à MALO-LES-BAINS (Nord), le 6 Septembre 1926

Examinateurs de la Thèse

MM. AUBERTIN, Professeur ..... *Président*
REBOUL, Professeur .....
LENG-LÉVY, agrégé..... *Juges*
LAVIGNOLLE. agrégé.....

BORDEAUX
IMPRIMERIE RENÉ SAMIE
21-23, rue Teulère

1953

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543913_0081

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1952-1953 — N° 135

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT HORMONAL (A.C.T.H. et Cortisone) de la Maladie de HODGKIN

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Jeudi 16 Juillet 1953

PAR

Michel HUTTER

Élève de l'École de Santé Navale
Diplômé de Médecine Tropicale
Externe des Hôpitaux de Bordeaux

Né à MALO-LES-BAINS (Nord), le 6 Septembre 1926

Examinateurs de la Thèse

MM. AUBERTIN, Professeur ..... *Président*
REBOUL, Professeur .....
LENG-LÉVY, agrégé..... *Juges*
LAVIGNOLLE. agrégé.....

BORDEAUX
IMPRIMERIE RENÉ SAMIE
21-23, rue Teulère

1953

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, L. CHELLE
DOYEN : M. G. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : M. R. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES. LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF, CRUCHET.

PROFESSEURS

	MM.
Clinique médicale	CREYX.
id.	BROUSTET.
Clinique chirurgicale	PAPIN.
id.	MASSÉ.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.
Clinique gynécologique	MAGENDIE.
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY.
Anatomie	DUFOUR.
Anatomie générale et histologie	MAYER.
Hygiène et clinique de la tuberculose.	PIÉCHAUD.
Médecine légale et Médecine du travail	DERVILLÉE.
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL.
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	VITTE.
Physiologie	FABRE.
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN.
Zoologie et parasitologie	SIGALAS.

	MM.
Pathologie générale et expérimentale	SARIC.
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT.
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA.
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET.
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD.
Thérapeutique	N.

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), BLANQUET (Physique pharmaceutique).

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

	MM
Parasitologie	PAUTRIZEL.
Physiologie	Mlle ROUGIER.
Bactériologie	MOUSTARDIER.
Anatomie pathologique	LÉGER.
Anatomie	RIGAUD.

	MM.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE.
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER.
id.	QUILICHINI.
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX.
Biochimie médicale	NEUZIL.
Pathologie expérimentale	FAURE.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Médecine générale	DUBARRY.
id.	F.-J. TRAISSAC.
id.	BERGOUIGNAN.
id.	LENG-LÉVY.
id.	LAVIGNOLLE.
id.	MORETTI.
Chirurgie générale	LAUMONIER.
id.	CHAVANNAZ.
id.	VILLAR.
id.	TINGAUD.
id.	DEPAULIS.

	MM.
Obstétrique	CHASTRUSSE.
id.	FAUGÈRE.
Ophtalmologie	BESSIÈRE.
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT.
Pédiatrie et puériculture	VERGER.
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE.
Electro-radiologie	LACHAPÈLE.
Odonto-stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE.

AGRÉGÉ LIBRE

M. MAHON (Obstétrique)

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER.
Accouchements	CHASTRUSSE.
Puériculture	VERGER.
id.	PÉRY.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.
id.	COUSTOU.
Obstétricie Sociale	MAHON

	MM.
Anatomie	CABANIÉ
Cryptogamie	LAUBIE.
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE.
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELRE.
Chimie analytique	BABIN.
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER.

Le Secrétaire Principal de la Faculté : M. ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA FEMME

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A Monsieur le Médecin Général GALIACY

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes coloniales
Commandeur de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Médaille de la Résistance
Officier d'Académie

A Monsieur le Médecin en chef de 1re Classe SIMON

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes Coloniales
Médecin des Hôpitaux Maritimes
Officier de la Légion d'Honneur
Officier d'Académie
Médaille d'Argent de l'Education Physique

A NOS MAITRES

DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LAVIGNOLLE

Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LENG-LÉVY

Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Officier de l'Ordre de la Libération
King's Medal for Courage in the Cause of Freedom

MONSIEUR LE PROFESSEUR REBOUL

Professeur d'Electro-Radiologie
et de Clinique d'Electricité Médicale
Docteur ès Sciences
Membre de l'Université d'Harward
Officier d'Académie

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. AUBERTIN

Professeur de Clinique des Maladies infectieuses
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre 1914 - 1918
Officier de l'Instruction Publique
Chevalier de l'Ordre de la Santé Publique.

Que nous remercions du grand honneur qu'il nous fit en acceptant la présidence de cette thèse.

Que cet ouvrage soit un modeste témoignage de la grande admiration et du profond respect qu'il sut nous inspirer

INTRODUCTION

Parmi les nombreuses propriétés des deux nouvelles hormones, A.C.T.H. et Cortisone, il en est une qui attira l'attention des chercheurs américains : l'action lytique sur le tissu lymphoïde. A la suite de nombreux travaux, ces hormones furent essayées dans toutes les maladies s'accompagnant d'une hyperplasie du système lymphopoïétique et c'est ainsi qu'elles vinrent enrichir l'arsenal thérapeutique de la maladie de Hodgkin.

De nombreux auteurs ont rapporté leurs expériences : leurs résultats, tantôt spectaculaires et prometteurs, sont dans d'autres cas transitoires et décevants, si bien qu'en fin de compte cette maladie, dont la nature nous reste totalement inconnue, garde toujours son pronostic mortel.

Faut-il entreprendre des traitements hormonaux chez ces hodgkiniens ? Les améliorations rapides, mais transitoires, ne sont-elles pas obtenues souvent au prix de poussées évolutives plus rapprochées ? En d'autres termes ne précipite-t-on pas, en définitive, l'issue fatale à laquelle sont inexorablement voués ces malades ?

Telles sont les questions que nous nous proposons d'envisager à la lumière des résultats observés dans le Service de notre Maître, le Professeur Aubertin, depuis 1950.

HISTORIQUE

La preuve indiscutable de l'existence d'une action cortico-stimulante ante-hypophysaire fut établie en 1926 par SMITH : celui-ci montre que l'hypophysectomie chez le rat entraîne une atrophie du cortex surrénal, atrophie réversible par la greffe d'hypophyse fraîche et vivante.

EVANS, LONG et collaborateurs au cours de vingt années de recherches isolèrent de l'hypophyse antérieure de nombreuses hormones devant lesquelles l'action cortico-trophique de l'hypophyse fut un peu oubliée.

Puis les travaux bien connus de SELYE mirent au premier plan cette interaction hypophyso-surrénaliénne et ce n'est qu'en 1943 que deux groupes de chercheurs, LI, SIMPSON et EVANS, de Berkeley, SAYERS, WHITE et LONG, de New-Haven, isolèrent séparément et par des méthodes différentes une hormone ante-hypophysaire hautement purifiée dont l'action s'exerçait d'une façon spécifique sur le cortex surrénal.

Cette hormone (pituitary-adreno-cortico-trophic hormone ou A.C.T.H.) est actuellement préparée à partir d'hypophyse de porc par une méthode de précipitation iso-électrique (laboratoire ARMOUR à Chicago, laboratoires ORGANON en Hollande). L'A.C.T.H. se présente sous forme d'une poudre blanche, soluble dans le sérum physiologique, injectable par voie intramusculaire.

C'est une protéine de poids moléculaire élevé (23.000). Elle doit une partie de son activité à un produit voisin des peptides

qui, à poids égal, a une activité physiologique dix fois plus grande.

On admet généralement que l'A.C.T.H. est sécrétée par les cellules basophiles, de l'hypophyse, son administration à doses élevées réalisant, en effet, un syndrome tout à fait comparable à celui réalisé par l'adénome basophile ante-hypophysaire de Cushing. Signalons que quelques auteurs pensent que l'origine doit être recherchée dans les cellules éosinophiles.

Les très nombreuses études qui ont été faites depuis sa découverte (Simpson, Forsham) ont montré ses nombreuses propriétés biologiques, que nous verrons au chapitre suivant, et ont mis en valeur cette notion fondamentale que cette hormone agit toujours et exclusivement d'une façon indirecte par stimulation du cortex surrénalien. Elle tient sous sa dépendance la sécrétion des hormones protido-glucidiques (11 oxystéroïdes), groupe dans lequel figure la cortisone.

On connaît les travaux de Hench et Kendall sur la polyarthrite chronique évolutive. Partant de la constatation clinique que cette affection est influencée favorablement par une grossesse ou un ictère, Hench essaya de déterminer le facteur commun capable d'influencer le cours de l'arthrite rhumatismale dans deux états aussi différents ; il en vint à injecter des lécithines d'origine surrénales, l'hyperlipémie étant l'un des facteurs constants de ces deux états. Il obtient quelques rémissions. Rapprochant ce résultat des divers incidents capables de modifier le cours de la polyarthrite (choc protéinique, hyperthermie, anesthésie), Hench et Kendall conclurent à une participation cortico-surrénalienne.

Les différents composés A.B.C.D. isolés par Kendall furent essayés sans succès. Le composé E, isolé en 1936, d'extraction beaucoup plus difficile ne put être utilisé qu'en 1946, après que Sarett eut mis au point un procédé de demi-synthèse aux laboratoires Merck à partir de l'acide désoxycholique.

Les premiers essais eurent lieu à la clinique Mayo, en 1948.

Le terme de Cortisone fut choisi en 1948 par Hench et Kendall pour désigner le « compound E » qui est la 17-hydroxy-11-dehydrocorticostérone.

Actuellement la cortisone est préparée synthétiquement à partir soit de l'acide désoxycholique de la bile des bovidés, soit du *strophantus sarmentosus de liberia* (la sarmentogénine).

Elle est active soit par voie I.M. (acétate de cortisone), soit *per os* en comprimés dosés à 25 mg.

PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES

Bases expérimentales du traitement

Nous n'étudierons en détail dans ce chapitre qu'une seule des multiples propriétés de l'A.C.T.H. et de la Cortisone, celle que mirent en évidence Dougerthy et White en 1943 : l'action sur le tissu lymphoïde, en rappelant simplement les autres propriétés susceptibles d'engendrer des complications après un emploi prolongé.

A) ACTION SUR LE TISSU LYMPHOÏDE.

1° Les faits

Parmi les multiples propriétés des substances « cortisone-like », c'est celle-ci qui nous retiendra tout particulièrement. C'est, en effet, l'étude de cette action qui justifia l'emploi de ces hormones dans la maladie de Hodgkin.

Injectées à l'animal ou à l'homme, A.C.T.H. et Cortisone entraînent à la longue une *involution des organes lymphoïdes*, ainsi qu'une lymphopénie avec éosinopénie.

C'est cette notion capitale que mirent en évidence Dougerthy et White en 1943 (25). De nombreux auteurs, par la suite. confirmèrent cette action, tant sur l'animal que chez l'homme, Halpern (26), au cours d'études sur le rat, constate une destruction étendue des ganglions lymphatiques sous l'influence de ces hormones, avec également lyse des lymphocytes.

Puis Heilman et Kendall (27) montrent qu'une tumeur lymphoïde de la souris est capable de régresser sous l'effet du « compound E ».

Murphy et Sturm (28), par administration de cortisone diminuent la réceptivité de la souris à une leucémie transmissible ; Law et Speirs (29), obtiennent une rémission de la leucémie spontanée de la souris avec l'A.C.T.H.

Déjà Albright avait mis en évidence que l'un des traits frappants du syndrome de Cushing est une atrophie marquée de certains tissus et en particulier du tissu lymphoïde. Il pensait que cette atrophie provenait plutôt d'une inhibition de l'anabolisme que d'une exagération du catabolisme tissulaire (30).

Dobiner et ses collaborateurs, enfin, montrent en 1948 que les malades atteints de tumeurs lymphoïdes présentent une excrétion anormale des stéroïdes corticaux (et ils soulèvent la question d'une participation cortico-surrénalienne dans la genèse de ces affections).

A la suite de ces travaux, certains auteurs ont pensé, en raison de la déperdition azotée et protoplasmique (en particulier fonte du tissu lymphoïde) qui caractérise le syndrome de Cushing et l'hypercorticisme expérimental, que l'A.C.T.H. et la cortisone, capables à doses suffisantes de reproduire de tels syndromes et de faire régresser chez l'animal le tissu et les tumeurs lymphoïdes, seront également capables, chez l'homme, d'agir sur les affections malignes du tissu lymphoïde et, en particulier, sur la maladie de Hodgkin.

Pearson, Eliel et Rawsen (31) font les premiers, dès 1949, l'essai de cette thérapeutique chez plusieurs malades atteints d'hémopathies graves dont une lymphogranulomatose maligne.

2° Mode d'action

Une foule de travaux et d'études ont été faits sur les deux nouvelles hormones. Une multitude d'hypothèses ont été émises sur leur mode d'action. Les expériences, tant chez

l'animal qu'*in vitro*, sont multiples et souvent contradictoires. L'interprétation est difficile ; on en est réduit à des hypothèses trop hardies, trop peu étayées par des faits précis pour pouvoir conclure à tel ou tel mécanisme. Bref, les auteurs avouent leur ignorance du processus intime qui puisse expliquer les effets biologique et thérapeutique de ces hormones.

De nombreux auteurs ont mis en évidence le rôle anti-enzymatique de ces hormones : en particulier action sur l'hyaluronidase qui expliquerait le succès dans les affections du collagène (Opsahl - Winster).

Mote pense que tout système enzymatique ou inhibiteur d'enzyme peut être affecté par l'A.C.T.H. C'est ainsi que l'on peut penser, que, si vraiment les substances « cortisone-like » modifient directement dans les cellules sensibles certains systèmes enzymatiques, il n'est pas impossible que ces hormones aient un effet direct sur la substance fondamentale, en particulier action sur les amino-polysaccharides dont la synthèse et le taux seraient en rapport avec la néoglycogenèse (Coste) (21).

Les expériences *in vitro*, en mettant en contact directement la cortisone et le tissu sensible (lymphoytes), n'ont rien donné de net (Feldman) (32). Aussi, pour vraisemblables qu'elles soient, ces hypothèses restent du domaine de la pure supposition... et cachent mal notre ignorance.

Quoi qu'il en soit, dans le domaine qui nous intéresse, il n'est pas niable que les substances « cortisone-like » entraînent une fonte des tissus lymphoïdes par lyse des lymphocytes. Si, en dépit des hypothèses ci-dessus exposées, le problème du mécanisme intime de cette destruction demeure entier, cette action sur le tissu lymphoïde est un fait expérimental bien établi : rappelons les expériences de Dougerthg et White qui furent à l'origine du traitement, les expériences d'Halpern, les constatations cliniques des nombreux auteurs qui employèrent ces hormones.

Ceci, nous dira-t-on, concerne le tissu lymphoïde normal, quelle est donc l'action sur le tissu pathologique et, en particulier, le tissu lymphogranulomateux ?

Les travaux sur ce sujet ne sont pas très abondants ; mais une conclusion se dégage des rapports : il ne semble pas qu'il y ait d'action spécifique de ces hormones ; celles-ci ne feraient que supprimer la réaction du tissu lymphoïde à l'agent pathogène. Les cellules de Sternberg ne sont pas influencées.

Les études anato-pathologiques, assez rares, n'ont montré aucune action sur le tissu pathologique. Justin-Besançon (6) rapporte que les adénogrammes, faits avant et après traitement, n'ont permis de noter aucune influence destructrice de la cortisone sur les tissus hodgkiniens ; seule peut être notée, une diminution de l'éosinophilie locale et de l'hyperplasie lymphoïde. La diminution de volume des masses ganglionnaires est due à la fonte de l'œdème. De même Coste (21) et ses collaborateurs ne reconnaissent à la cortisone qu'une action cytolytique et Taylor et ses collaborateurs (33), n'ont noté aucune altération ni modification imputable à l'A.C.T.H. dans les ganglions d'un de leur malade ; ils signalent la présence d'un amas d'éosinophiles, un mois après le début du traitement.

En conclusion, nous pouvons dire que, de ces études expérimentales, il ressort que l'A.C.T.H. et la cortisone n'ont pas d'action spécifique sur le lymphogranulome de Hodgkin.

Ces substances n'interviennent qu'en vertu de leurs propriétés biologiques générales : action lytique non spécifique sur les lymphocytes, action générale antiinflammatoire.

Quant au mécanisme intime de cette lyse lymphocytaire, il reste totalement inconnu.

B) LES PRINCIPALES AUTRES PROPRIÉTÉS

1° Action sur les métabolismes :

a) *Métabolisme hydro-minéral.* — Rétention d'eau, de chlore et de sodium entraînant des œdèmes périphériques ou viscéraux (œdème aigu pulmonaire par exemple).

b) *Métabolisme glucidique.* — Le plus souvent élargissement de l'aire d'hyperglycémie provoquée, ce n'est qu'exceptionnellement que l'on observera un diabète vrai corticoïde.

c) *Métabolisme lipidique.* — Augmentation de la mobilisation et de l'utilisation des graisses.

d) *Métabolisme protidique.* — Bilan azoté négatif avec excrétion accrue de l'azote, de l'acide urique et du phosphore (il y aurait action anti-anabolique).

2° Elévation de la tension artérielle.

3° Mobilisation des infections par neutralisation des réactions inflammatoires. Acné.

4° Apparition d'un virilisme cushingnien.

En résumé, les traitements par la Cortisone et l'A.C.T.H. nécessitent une surveillance étroite. Il faut guetter à tout instant l'apparition d'un accident dont l'évolution peut parfois être dramatique :

— Œdème périphérique ou viscéral ;

— Mobilisation d'une infection ;

— Hypertension artérielle ;

— Développement à la longue d'un syndrome cushingnien, et même d'un diabète corticoïde.

CONDUITE DU TRAITEMENT

Différents modes de traitements ont été préconisés : soit doses fortes et peu prolongées (Justin-Besançon) (6), soit le plus souvent, doses moyennes et prolongées, qui est la technique la plus efficace et la plus employée.

Nous avons adopté la posologie suivante :

1° *A.C.T.H.* — Dose initiale de 100 mg. par jour pendant 4 ou 5 jours ; puis doses dégressives suivant l'évolution : 80, 60, 40 et 20 mg., en recherchant la dose minimum active qui fut, en général, de 40 à 20 mg. par jour.

L'A.C.T.H. était administré en 4 injections intramusculaires, réparties également dans le nycthémère.

2° *Cortisone.* — La même posologie a été employée, la dose minimum étant plus élevée que pour l'A.C.T.H. 50 mg. La Cortisone était administrée soit par voie intra-musculaire en une seule injection par jour, soit *per os* en comprimés dosés à 25 mg.

Toutefois, d'autres auteurs conseillent de commencer par une dose faible (25 mg.), puis d'augmenter jusqu'à 125 ou 150 mg. pour la Cortisone, puis de redescendre jusqu'à atteindre par tâtonnement une dose minimum « seuil d'efficacité », qui puisse être suffisamment active pour tenir en respect la maladie et qui, en même temps, soit suffisamment modérée pour être supporté le plus longtemps possible par le malade, sans donner lieu aux complications presque inévitables qu'entraînent un usage prolongé de ces hormones.

C'est la technique proposée par G. Marchal et Duhamel (5).

Rosenthal et Dameshek (38) font une cure de 4 mois en donnant 50 mg. par jour.

Carlisle (35) fait des cures totalisant 3 à 4 grammes et préconise des doses dégressives à la fin des cures pour éviter les accidents aigus d'insuffisance surrénalienne.

Freyberg utilise des doses d'entretien de 100 mg. tous les deux jours, de même que Hench et Balant.

Une remarque s'impose : pourquoi utiliser l'A.C.T.H. plutôt que la Cortisone ou inversement ? Quelles raisons font préférer l'une des hormones à l'autre puisque théoriquement, elles doivent avoir des effets analogues?

En principe, l'A.C.T.H. agit par l'intermédiaire de la cortico-surrénale et ne pourra être efficace que si cette glande est susceptible de répondre à l'incitation hormonale. Le test de Thorn prétend résoudre ce problème. Son principe est actuellement bien connu. Une injection de 25 mg. d'A.C.T.H. entraîne une chute des éosinophiles dans les heures qui suivent, et ceci à la condition que la cortico-surrénale puisse répondre à l'action de l'A.C.T.H. Par numération des éosinophiles avant et après l'injection, il est facile de mesurer cette chute.

En pratique ce test n'est pas absolu (*) et ne préjuge en rien de l'action de l'une ou de l'autre hormone ; il nous a été donné de voir agir chez une malade l'A.C.T.H., alors que la cortisone était restée sans effets ! Et ceci est contraire à toute théorie. Nous n'avons donc pas utilisé le test de Thorn avant le traitement hormonal, nous contentant d'un choix empirique : en général l'A.C.T.H. a été utilisé arbitrairement le premier et si l'effet n'était pas suffisant, la cortisone le remplaçait.

SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

Tous les malades étaient mis au régime déchloruré, afin d'éviter les accidents de rétention hydro-saline.

La tension artérielle était prise régulièrement.

La surveillance biologique porta sur la formule sanguine, la vitesse de sédimentation globulaire et le Vernes résorcine.

Enfin, des radiographies thoraciques surveillèrent l'évolution des lésions médiastinales.

D'une façon générale, il nous a semblé que l'A.C.T.H. était moins efficace et qu'il n'a pas permis de cures très prolongées, soit qu'il perde son efficacité, soit qu'il donne lieu à des complications (œdèmes).

La Cortisone, totalement inefficace chez un de nos malades, se montra plus active que l'A.C.T.H. et donna lieu à moins de complications (en particulier œdèmes) et permit des cures très prolongées. Elle a l'avantage, enfin, de s'administrer *per os*.

(*) Nous l'avons vu donner une réponse très positive chez un addisonien.

OBSERVATIONS

Nous rapportons ici les observations des malades traités dans le service de M. le Professeur Aubertin, depuis 1951. Chez tous ces malades, le diagnostic clinique a été confirmé par la biopsie.

Observation I

Henriette Lal... ; 40 *ans.*

La malade entre à l'Hôpital des Enfants le 4 MAI 1951 avec un tableau clinique de maladie de Hodgkin à la phase de généralisation (volumineuses adénopathies cervicales, axillaires et médiastinales — état général très atteint — température à grandes oscillations — amaigrissement très important).

Le début clinique remonte à FEVRIER 1950 par l'apparition d'adénopathies sous-claviculaires droites isolées suivies de poussées fluctionnaires et généralisation.

La malade est traitée en JUIN et JUILLET 1951 par A.C.T.H. et rayons X. Rémission spectaculaire : chute de la température, augmentation du poids (17 kg.)fonte totale des ganglions. La rémission est telle que la malade reprend son travail en JANVIER 1952.

La malade entre à nouveau dans le service le 12 JUILLET 1952 pour une rechute ayant débuté en JUIN et caractérisée par : température oscillante, asthénie, douleurs de l'hypocondre droit. L'examen montre une hépatomégalie avec réaction pleurale de la base droite. Il n'existe qu'un ganglion axillaire droit de la taille d'un pois.

Les antibiotiques n'ont eu aucun effet sur ce syndrome.

On institue, le 13 JUILLET, un deuxième traitement à l'A.C.T.H. Action brillante sur la température et les signes généraux. Cette action est transitoire et, le 14 AOUT, on institue un traitement à la caryolysine ; la température qui était revenue à la normale se maintient à 37/38°. La malade redevient fatiguée, anorexique et un syndrome cushingnien apparaît. Elle sort le 26 SEPTEMBRE 1952, continuant à recevoir 20 mg. d'A.C.T.H. par jour. Par la suite, un diabète corticoïde, insulino-résistant, apparaît, pour lequel on arrête l'A.C.T.H. Dès l'arrêt de l'A.C.T.H. on observe:

1° Une reprise de la maladie avec température à 40°.

2° Une régression du diabète et du syndrome cushingnien. On reprend l'A.C.T.H. : la température se stabilise à 38°, le syndrome cushingnien et le diabète reprennent.

L'exitus survient dans cet état en DÉCEMBRE 1952, le traitement a duré au total cinq mois.

Observation II

Pierre Les... ; 27 *ans.*

Entré dans le service le 19 JUIN 1952 pour pyrexie au long cours avec adénopathies.

La température a débuté en FÉVRIER 1952 avec douleur lombaire. En MAI 1952 sont apparues des adénopathies généralisées superficielles et profondes (médiastinales).

A l'entrée, on est devant un tableau de maladie de Hodgkin à la phase de généralisation précachectique avec atteinte hépatique et splénique, douleurs lombaires très importantes.

Une biopsie ganglionnaire confirme le diagnostic de maladie d'Hodgkin.

Le 1er JUILLET on commence un traitement à l'A.C.T.H. et à la Caryolysine. Dès le troisième jour, amélioration très importante des signes généraux. Fonte des adénopathies ; le foie reprend son volume normal mais, quinze jours après, rechute thermique sous

A.C.T.H. (60 mg.). On passe à 80 mg. et l'on obtient une amélioration, mais les douleurs lombaires persistent.

A partir du 12 AOUT, une rechute s'amorce sous 80 mg. d'A.C.T.H.avec apparition d'un ganglion axillaire droit. Devant l'échec de l'A.C.T.H., au bout de deux mois et demi de traitement, on passe à la Cortisone le 12 SEPTEMBRE. Après une amélioration très passagère, récidive avec poussée thermique et adénopathies pour lesquelles on entreprend un traitement radiothérapique.

La Cortisone est arrêtée le 3 DÉCEMBRE devant un début d'œdème pulmonaire ; le malade repart chez lui le 12 DÉCEMBRE apyrétique et gardant quelques adénopathies. Cette rémission, due à la radiothérapie, s'est maintenue avec quelques légères poussées évolutives jusqu'à maintenant.

Actuellement, le malade est stabilisé. Il garde quelques adénopathies et est un peu fébrile.

Observation III

Roger Gre... ; 32 *ans.*

Le malade a déjà subi deux traitements par Rayons X ; le premier en FÉVRIER 1950, dès le début clinique (adénopathies, température), avec rémission totale.

Le second en JANVIER 1951 avec rémission totale également.

Le malade entre donc le 25 SEPTEMBRE 1952 pour *une troisième poussée*, après une rémission totale de plus d'un an et demi. L'examen montre un malade fébrile, anémique, leucopénique, vraisemblablement à la phase terminale de sa maladie ; il présente des adénopathies généralisées superficielles et profondes et une hépato-splénomégalie. Le traitement est le suivant :

1° 7 OCTOBRE 1952, traitement par A.C.T.H. Echec complet.

2° 17 OCTOBRE 1952, on passe à la Cortisone. Echec total.

3° Un traitement à la caryolysine commencé le 20 OCTOBRE est arrêté dès la troisième injection devant la déglobulisation massive qui n'est que peu améliorée par des transfusions.

4° Le 29 OCTOBRE 1952, la Cortisone est arrêtée devant l'apparition d'œdèmes périphériques et la menace d'œdèmes pulmonaire aigu.

Le malade repart chez lui au-dessus de toute thérapeutique, dans une flambée évolutive terminale.

Observation IV

Mon... ; 45 *ans.*

La malade entre dans le service le 18 FÉVRIER 1952, pour maladie d'Hodgkin ayant débuté deux mois auparavant par : température, adénopathies cervicales et médiastinales, entraînant un syndrome de compression.

Le 22 FÉVRIER 1952, on commence le traitement A.C.T.H. et caryolysine. La température tombe rapidement, mais, dès le 17 MARS, l'évolution reprend ; la caryolysine est arrêtée le 26 MARS et l'A.C.T.H. le 28 MARS. La fièvre devient hectique, les adénopathies et la toux persistent.

Le 8 AVRIL, on reprend l'A.C.T.H., la température tombe, la toux disparaît et on arrête l'A.C.T.H. le 28 AVRIL. Immédiatement la température remonte et la toux réapparaît.

Le 26 AVRIL : la malade est mise à la Cortisone jusqu'au 24 MAI. L'action est favorable sur la température et les adénopathies cervicales : les adénopathies médiastinales ne bougent pas. Dès l'arrêt de la Cortisone, la température reprend ainsi que la toux.

Le 27 MAI, une nouvelle cure à la Cortisone est commencée, puis arrêtée le 11 JUIN.

Un traitement à la colchicine, commencé le 14 JUIN, est efficace ; la température présente de grands clochers et on est obligé de reprendre la Cortisone.

Finalement la malade sort le 6 SEPTEMBRE 1952, avec un état général stationnaire, gardant ses adénopathies médiastinales. Elle est obligée de continuer la Cortisone sous peine de voir l'évolution reprendre.

La malade est revenue en AVRIL 1953 : le tableau clinique est inchangé. La stabilisation se poursuit sans incident, avec 2 comprimés de Cortisone par jour.

Observation V

Arlette Gla... ; 24 *ans.*

La malade entre le 7 JANVIER 1952 pour fièvre au long cours et adénopathies. Le début semble remonter à 1948 par un épisode fébrile étiqueté typho-bacillose, mais qui n'a pas fait sa preuve.

En 1949 : apparaissent des adénopathies cervicales et axillaires droites qui disparaissent après une poussée fluxionnaire.

En JUILLET 1951 : nouvelle poussée thermique et ganglionnaire s'accompagnant de prurit. Un traitement à la pénicilline ne donne aucun résultat (décembre 1951) et, devant cet échec, la malade est adressée au service.

L'examen, en JANVIER 1952, montre une malade en bon état général. Température : 38°. Lésions de grattage (témoins du prurit). Adénopathies cervicales axillaires et médiastinales importantes. Une biopsie ganglionnaire confirme le diagnostic de lymphogranulomatose maligne.

Le 14 JANVIER 1952, on commence un traitement mixte A.C.T.H. et caryolysine. La température qui est tombée dès l'entrée de la malade, se maintient à 37°. On observe une diminution partielle des adénopathies superficielles. Aucune modification des adénopathies médiastinales.

Un œdème de la face apparaît et l'on arrête l'A.C.T.H. le 24 JANVIER. Une nouvelle cure s'étend du 5 au 24 FÉVRIER 1952. La température se maintient à 37°. L'état général est bon.

La malade sort le 6 MARS 1952, apyrétique mais gardant ses adénopathies superficielles et profondes. La malade est revue régulièrement et, trois semaines après le traitement, l'évolution reprend avec température à 39° et augmentation des adénopathies axillaires. En JUIN 1952, l'évolution atteint le sein gauche.

Actuellement, après une rémission due à un traitement radiothérapique, la malade présente une poussée évolutive thermique et ganglionnaire avec extension de l'atteinte mammaire gauche.

Observation VI

Maxime Dal... ; 17 *ans.*

Entre dans le service le 20 JANVIER 1952, pour une poussée évolutive très sévère d'une lymphogranulomatose ayant débuté en OCTOBRE 1950 : apparition à cette date d'adénopathies superficielles et médiastinales qui regressent spontanément en quatre mois.

Un traitement radiothérapique a raison d'une deuxième évolution en OCTOBRE 1951, après neuf mois de rémission. (Le malade est traité dans le service du 22 NOVEMBRE 1951 au 21 DÉCEMBRE 1951.)

Le malade entre donc le 20 JANVIER pour une troisième évolution sévère : température à 40 ° ; anesthésie, amaigrissement, douleurs osseuses violentes, adénopathies médiastinales (les ganglions cervicaux ne bougent plus depuis le traitement radiothérapique).

Le 28 JANVIER 1952, le malade est mis à l'A.C.T.H. (un traitement à la caryolysine a été institué 4 jours avant). Dès le 30, la température tombe, l'état général se relève.

Le 19 FÉVRIER 1952, on arrête l'A.C.T.H., aussitôt la température flambe à 40°. Un traitement à la Cortisone, commencé le 27 FÉVRIER, n'a aucun effet ; et les ganglions gauches augmentent de volume. La caryolysine est arrêtée le 15 MARS devant la déglobulisation intense.

Dès lors, l'évolution se poursuit très rapidement vers l'exitus à la fin de MARS 1952, après qu'un syndrome hémorragique se soit constitué.

Observation VII

Jeanne Cout... ; 31 *ans.*

Entrée le 5 JUIN 1952, pour une maladie d'Hodgkin ayant débuté en AVRIL 1948 par des adénopathies cervicales et axillaires. La radiothérapie, en OCTOBRE 1948, entraîne une rémission à peu près complète. Cependant un prurit pénible persiste.

DÉCEMBRE 1950, la malade est traitée avec succès par l'A.C.T.H. (un mois) pour un eczéma, mais le traitement est mal supporté.

OCTOBRE 1951 : nouvelle poussée ganglionnaire, traitée en JANVIER 1952 par radiothérapie. Le traitement fatigue beaucoup la malade. Les adénopathies fondent, mais le prurit persiste.

Bientôt une rechute apparaît pour laquelle la malade entre dans le service. Elle présente alors (JUIN 1952) une fièvre ondulante, des adénopathies, des douleurs abdominales et le prurit qui n'a jamais cessé.

Un traitement à la colchicone (3 mg. 3 fois par semaine) ne donne aucun résultat.

En JUILLET, se développe un furoncle sus-pubien très important qui guérit avec la pénicilline le 15 JUILLET.

Le 18 JUILLET 1952, on commence un traitement avec l'A.C.T.H. Bon état général, apyrexie, légère fonte des ganglions rétro-cruraux.

Mais le 8 AOUT, la malade recevant alors 60 mg. d'A.C.T.H., la fièvre s'allume et atteint 40° le 15, malgré l'A.C.T.H. Aussi passe-t-on à la Cortisone, et la température se stabilise autour de 38° avec 75 mg.

Le 12 SEPTEMBRE 1952, devant l'apparition de nouvelles adénopathies, on augmente la Cortisone (100 mg.) et on commence un traitement à la caryolysine qui dure jusqu'au 26 OCTOBRE.

Les adénopathies n'ont pas bougé ; la température reste un peu élevée, le prurit continue ; la malade sort dans cet état le 6 NOVEMBRE 1952.

Elle continue à prendre deux comprimés de Cortisone par jour, grâce à quoi son état reste stationnaire.

Actuellement la malade présente un tableau clinique comparable, stabilisé avec deux comprimés de Cortisone par jour.

Observation VIII

Louis Raf... ; 28 *ans.*

Entre dans le service le 22 AVRIL 1952. La début remonte à 1946, apparition d'un ganglion à la partie latéro-postérieure droite du cou ; ganglion isolé atteignant en 1949 la taille d'une prune. L'exérèse a lieu en MARS 1949 suivie de radiothérapie. Une atrophie du trapèze apparaît, dont la cause est un deuxième ganglion qui est enlevé en MAI 1949. Le trapèze reprend sa trophicité normale et le malade, tout à fait bien portant, se marie au début de 1950.

L'examen des ganglions confirme le diagnostic de la maladie de Hodgkin.

En FÉVRIER 1951, une radiographie de contrôle révèle la présence d'adénopathies médiastinales tout à fait latentes. La radiothérapie a raison de ces adénopathies.

En DÉCEMBRE 1951, une évolution sévère apparaît avec atteinte de l'état général (asthénie, sueurs, amaigrissement, 11 kg. en 3 mois), fièvre oscillante, toux quinteuse, pas d'adénopathies superficielles.

C'est dans cet état que le malade entre dans le service. Le 29 AVRIL 1952. On commence un traitement à l'A.C.T.H. Au bout de deux jours la température tombe, l'état général se relève, l'appétit revient et cette rémission dure quinze jours. On cesse le traitement devant l'apparition d'œdème de la face et d'une poussée tensionnelle à 17/7, le 15 MAI 1952. En quelques jours la température monte à 39°5, la tension artérielle tombe à 13/7, les sueurs sont très abondantes, l'anorexie est totale. On reprend l'A.C.T.H. le 21 MAI.

Le 21 MAI la température tombe, l'appétit revient, mais dès le 28 (le malade reçoit alors 30 mg. d'A.C.T.H.), la température

remonte, les sueurs reprennent, le faciès est infiltré et congestionné. Devant cet échec, on passe à la Cortisone le 1er JUIN. La bouffissure de la face augmente, la température ne cède pas : aussi on arrête la Cortisone le 8 JUIN.

Le 8 JUIN, on commence un traitement à la caryolysine ; la température qui était tombée, remonte, on remet le malade à l'A.C.T.H. le 18 juin. Le malade va alors recevoir l'A.C.T.H. du 18 JUIN au 22 SEPTEMBRE, avec seulement quelques jours d'interruption. La température tombe, mais pour reprendre bientôt et affecter dès lors, malgré tous les traitements, une allure ondulante. La caryolysine est arrêtée le 3 JUILLET.

Du 8 JUILLET au 24 JUILLET, traitement à la colchicine qui n'apporte aucune modification au cours de la maladie.

Au cours de cette période, l'examen clinique ne montre aucune adénopathie, mais le malade présente une toux persistante, une insomnie, des sueurs abondantes. Les doses d'A.C.T.H. varient de 60 à 100 mg., suivant les poussées thermiques.

Cet état se poursuit durant les trois mois de JUILLET et d'AOUT. Or la première semaine de SEPTEMBRE, avec 100 mg. d'A.C.T.H., le malade fait une poussée thermique à 40°6, qui retombe très rapidement à 38° ; et dès lors la température s'élève d'une façon régulière et lente.

Le 22 SEPTEMBRE le malade, très fatigué, présente toujours les mêmes symptômes : toux, insomnie, sudation, anorexie ; du prurit apparaît. Les piqûres d'A.C.T.H. deviennent très douloureuses. Aussi on passe à 4 comprimés de Cortisone. Aucun effet sur la température qui oscille autour de 39°. Apparition de troubles intestinaux (coliques, constipations, puis débâcle diarrhéique).

Le 1er OCTOBRE, devant l'inefficacité des hormones, on commence un traitement radiothérapique.

Mais ce traitement est mal supporté (4 séances), la température oscille entre 40 et 41° ; le malade est prostré. Une splénomégalie, des adénopathies, inguinales et axillaires, viennent compléter cette flambée qui emportera le malade quelques jours plus tard.

Observation IX.

Roger Cast... ; 43 *ans.*

Le malade entre dans le service le 25 AOUT 1952. La maladie a débuté en 1950 par un ganglion inguinal droit isolé. Depuis OCTOBRE 1951 apparition de fatigue et d'amaigrissement.

En JUIN 1952, le malade fait une hémoptysie accompagnée de fièvre ondulante. Celle-ci persistant, le malade est hospitalisé.

A l'entrée, on est devant un sujet très fatigué qui présente : des adénopathies généralisées (inguinales crurales, médiastinales et axillaires gauches).

Des troubles digestifs imputables à des adénopathies méentériques.

On institue un traitement à l'A.C.T.H. du 4 au 30 SEPTEMBRE. La fièvre tombe : l'état général s'améliore, les adénopathies diminuent d'une façon peu sensible. Mais au bout de trois semaines, une évolution se produit caractérisée par une élévation de la température et une atteinte médiastinale (le malade est à 60 mg. A.C.T.H.).

On passe à la Cortisone du 30 SEPTEMBRE au 16 DÉCEMBRE 1952. Amélioration transitoire, car au bout de dix jours nouvelle poussée thermique ; les masses ganglionnaires n'ont pas bougé. Aussi le 22 OCTOBRE, on commence un traitement radiothérapique.

La température tombe à 37°, les masses ganglionnaires diminuent et finissent par disparaître à peu près totalement le 11 DÉCEMBRE 1952, les troubles digestifs persistent ; le malade quitte le service le 12 DÉCEMBRE 1952 très amélioré, mais reste subfébrile. En FÉVRIER 1953, le malade revient dans le service pour une rechute (après une rémission d'un mois) caractérisée par température, spénomégalie, adénopathies inguinales. Les rayons X ont raison de cette poussée et la rémission se maintient jusqu'à ce jour.

Observation X

François Ray... ; 65 *ans.*

Le malade entre dans le service le 24 OCTOBRE 1952. La maladie a débuté en AOUT 1952 par une fièvre oscillante, une baisse de l'état général et des adénopathies cervicales.

A l'entrée, on est devant un malade très amaigri qui présente une hépato-splénomégalie et des adénopathies superficielles disséminées.

La formule sanguine montre une leucocytose à 3.300 avec 68 % de polyneutro et une anémie à 2.820.000. Le diagnostic de la maladie de Hodgkin est confirmé par biopsie.

Le 5 NOVEMBRE, on institue un traitement à l'A.C.T.H. (le malade reçoit en outre : solucamphre, ficarmone, solurutine), la température tombe pendant dix jours, mais il ne se manifeste aucune amélioration ni de l'état général, ni des adénopathies.

Le 16 NOVEMBRE (sous 50 mg. d'A.C.T.H.), la température remonte et devient extrêmement irrégulière. L'évolution se fait vers la cachexie avec douleurs abdominales et une ascite qui augmente. Des echymoses sont apparues sur les mains et les avant-bras depuis le 12 novembre. L'A.C.T.H. est arrêté le 30.

Malgré l'A.C.T.H. et des transfusions, l'état du malade s'aggrave. Il meurt dans le coma le 17 DÉCEMBRE.

Observation XI

Camille Slo..., 45 *ans.*

Entre dans le service le 4 NOVEMBRE 1952. La maladie débute en AOUT 1952 par une température élevée et un prurit résistant à tous les antibiotiques. On institue un traitement à la Cortisone (300 mg.) le 29 SEPTEMBRE, la température cède et l'on arrête la Cortisone le 14 OCTOBRE. La température remonte aussitôt. Un traitement à l'A.C.T.H. est sans effet (5 jours à 100 mg.).

Le 21 OCTOBRE, on reprend la Cortisone. On l'arrête le 28 devant son inefficacité.

C'est alors que le malade entre dans le service. A l'examen on est devant un malade fébrile ayant un mauvais état général. Il présente des adénopathies généralisées et des lésions de grattage au niveau de la peau. Hépatomégalie avec ascite.

La biopsie ganglionnaire confirme le diagnostic de la maladie d'Hodgkin.

Le 14 NOVEMBRE, on institue un troisième traitement à la Cortisone (le malade reçoit également : ficarmone, pénicilline et transfusion).

De 38/39° la température tombe à 37/38°. Mais cette baisse de température ne correspond pas à une amélioration de l'état général qui s'aggrave régulièrement.

Le malade maigrit. Aggravation de l'hépatomégalie et de l'ascite. La Cortisone (50 mg.) est arrêtée le 5 DÉCEMBRE 1952. La mort survient dans le coma le 10 DÉCEMBRE.

Observation XII

Eliane Per... ; 47 *ans.*

La malade entre le 9 JUIN 1952 pour une longue histoire de lymphogranulomatose maligne. Le début remonte à 1939 : adnéopathie cervicale droite isolée qui n'inquiète pas la malade. Celle-ci se marie en 1944, a un enfant en 1946. A partir de ce moment, l'évolution devient manifeste. Progressivement, les adénopathies se multiplient et l'état général est atteint en 1951.

En DÉCEMBRE 1951, une intervention chirurgicale et pratiquée au cours de laquelle on retire 23 ganglions. L'examen histologique montre qu'il s'agit d'une maladie d'Hodgkin. Cette intervention n'améliore pas sensiblement la malade qui présente au début de 1952 des troubles digestifs, des douleurs osseuses avec baisse importante de l'état général.

Un traitement radiothérapique, en MARS 1952, est mal supporté et n'améliore que peu la malade.

En JUIN 1952, l'examen montre une malade pâle, asthénique, présentant :

— Une température très irrégulière avec des poussées à 39° ;

— Des adénopathies généralisées avec atteinte parotidienne ;

— Des douleurs vertébrales très importantes.

Un traitement à la colchicine est inefficace.

Le 20 JUILLET, un traitement à l'A.C.T.H. est entrepris. Il n'y a pas d'action sur la température ; les adénopathies diminuent à droite, mais augmentent à gauche. La rate devient percutable. Aussi, le 4 AOUT, l'A.C.T.H. est remplacé par la Cortisone. On observe alors une amélioration de l'état général, la température se stabilise, les ganglions regressent nettement, les douleurs vertébrales persistent, une cure de carolysine est pratiquée pendant le mois d'AOUT.

On arrête la Cortisone le 12 SEPTEMBRE ; la malade repart chez elle le 29, stabilisée.

Un mois après l'arrêt du traitement, survient une rechute caractérisée par une fièvre irrégulière, des poussées ganglionnaires, une hépato-splénomégalie, une atteinte très importante de l'état général et une recrudescence des douleurs vertébrales ; la malade entre à nouveau dans le service le 10 NOVEMBRE. Un traitement à la Cortisone, commencé le 25 OCTOBRE, associé à partir du 10 NOVEMBRE, à la radiothérapie, est impuissant à enrayer l'évolution qui emporte la malade en JANVIER 1953. Il n'y a eu aucune action sur l'état général, ni sur les adénopathies, ni sur les douleurs vertébrales.

COMMENTAIRES

Nous diviserons l'étude des résultats obtenus sous deux grandes rubriques :

1° L'action des hormones sur les divers symptômes qui constituent le tableau clinique de la maladie, ce qui nous permettra de connaître le bénéfice que pourra espérer, dans l'immédiat, le malade.

2° L'action du traitement sur l'évolution générale, ce qui nous permettra d'établir un pronostic lointain.

I

ACTION SYMPTOMATIQUE DU TRAITEMENT HORMONAL

Cette action a surtout été nette lors du premier traitement. Au cours des récidives l'action fut comparable, mais à un degré moindre : nous étudierons donc essentiellement les résultats obtenus lors de la première cure.

1° Action sur l'état général

Cette action a été nette chez six malades sur douze. Elle a été celle que tous les auteurs qui ont employé l'A.C.T.H. et la Cortisone, ont décrite. Dès le deuxième jour avec l'A.C.T.H., dès le troisième ou quatrième jour avec la Cortisone, l'effet était vraiment spectaculaire : les malades reprenaient de l'appétit, des forces, leur poids augmentait, ceux qui désespéraient, reprenaient courage. Une de nos malades, arrivée

grabataire, cachectique, souffrante, vit revenir ses forces, retrouva un poids normal, enfin le relèvement de son état général fut tel, qu'elle put par la suite mener une vie presque normale et même reprendre son activité professionnelle (obs. 1). Cependant il faut noter ici l'association de la radiothérapie.

Nous n'avons retrouvé que deux ou trois fois l'euphorie si souvent signalée. Le plus souvent, les malades se réjouissaient naturellement d'une sensation de bien-être depuis longtemps perdue.

Sans en arriver à l'enthousiasme de Taylor (33) : « Des malades jusque-là grabataires, vomissant, qui nécessitaient de grosses doses de narcotique, devinrent transportables, purent réduire ou supprimer leur dépendance aux narcotiques et prendre des repas surprenants. » Il est certain que l'on est favorablement impressionné par l'amélioration rapide de l'état général, la reprise de l'appétit, du poids, le bien-être qui suit ce qu'un malade de Marchal appelait : « les piqûres de vie ».

Mais cet effet est d'autant plus net que le malade est plus atteint : c'est ainsi que, chez quatre malades qui présentaient au début du traitement un état général très satisfaisant, il n'y eu d'influence appréciable ni en bien ni en mal.

Enfin, deux malades, arrivés au terme ultime de leur évolution, n'éprouvèrent aucune amélioration, même subjective (obs. III et X).

En résumé : *l'action sur l'état général a été, dans la moitié des cas* (Strauss (36) a obtenu 7 améliorations sur 10 malades), *brillante, spectaculaire même, beaucoup plus modeste dans les autres* ; *mais chez tous ces malades cette action a été transitoire.* Nous y reviendrons au cours de l'étude de l'évolution.

2° Action sur la température

D'une façon générale, l'action sur la fièvre fut aussi brillante que l'action sur l'état général ; mais cette baisse de température ne concorda pas toujours avec une amélioration de l'état du

malade, comme en témoigne notre observation XI où la mort survient dans l'apyrexie.

Remarquons que la fièvre peut revêtir tous les types dans la maladie d'Hodgkin, qu'elle est extrêmement capricieuse, ce qui rend singulièrement délicate l'appréciation de l'effet du médicament.

Sur douze malades, nous n'avons eu qu'un seul échec total (obs. III).

Chez trois malades la baisse de température se maintint quelque temps après l'arrêt du traitement (obs. I, V, XII).

Chez cinq malades l'apyrexie, ou un état subfébrile peu important ne se manifesta que tant que dura le traitement, la fièvre repartant en flèche dès la cessation de l'hormonothérapie (obs. IV, VI, VII, VIII, XI).

Chez trois malades, enfin, la rechute thermique survint au cours même du traitement après une période d'apyrexie relative qui ne dépassa pas deux mois.

Quel que fût le type de la courbe thermique (fièvre ondulante, fièvre en plateau élevé, fébricule vespérale à 38°, fièvre hectique ou bien température anarchique), l'effet fut le même : dès le deuxième jour ou même moins avec l'A.C.T.H., dans un délai un peu plus long avec la Cortisone, la température se stabilisait soit qu'elle devînt tout à fait normale, soit qu'une légère fébricule subsistât qui ne gênait en rien le malade.

Cette baisse de température a été obtenue aussi bien avec l'A.C.T.H. qu'avec la Cortisone. Cependant, chez trois malades, l'A.C.T.H. a été actif après échec de la Cortisone (obs. I, VI, VIII), et chez un malade l'A.C.T.H. n'a jamais eu d'action alors que la Cortisone entraîna une baisse durable de température.

Nous ne citons pas tous les auteurs qui ont constaté cette action, car tous la signalent comme étant généralement obtenue et leur liste allongerait inutilement le texte.

Cependant les travaux de Douglas et Patton (37) permettent de penser que cette action relève d'une propriété

générale pharmacodynamique de l'A.C.T.H. et de la Cortisone et que la baisse de température ne correspond en rien à une action profonde sur le processus pathologique.

En résumé : l'action sur la température est aussi brillante et rapide que l'action sur l'état général ; elle est peut-être plus constante (nous n'avons eu qu'un seul échec) ; *mais, d'autre part, tout aussi transitoire.*

3° Action sur les adénopathies

Nous étudierons séparément les adénopathies superficielles, accessibles à la palpation et les adénopathies profondes, médiastinales, visibles uniquement par l'examen radiologique.

Nous éliminerons rapidement les *adénopathies médiastinales* : sur nos douze malades, huit présentaient une hypertrophie des ganglions médiastinaux. Les clichés pratiqués régulièrement avant, pendant et après le traitement, n'ont montré de modification appréciable chez *aucun de nos malades.* Nous pouvons donc affirmer que l'A.C.T.H. et la Cortisone n'ont aucune action sur les adénopathies médiastinales.

Les adénopathies superficielles : chez *quatre malades*, l'action fut spectaculaire : fonte totale ou régression considérable des ganglions cervicaux, axillaires, inguinaux, cruraux et mésentériques. En l'espace de quelques semaines, ces adénopathies, souvent énormes, de la taille d'une noix à un œuf de pigeon, bosselant la région, s'entourant d'une péri-adénite, diminuèrent de volume au point de diminuer complètement, dans un cas (obs. I) la peau reprenant une teinte et une consistance normale, la péri-adénite disparaissant.

Chez ces quatre malades, le traitement a été associé soit à la radiothérapie, soit à la chimiothérapie (moutarde à l'azote), et il est difficile de dire que cette fonte remarquable est due plutôt au traitement associé qu'à une action propre de l'A.C.T.H. et de la Cortisone. Suivant l'expression de Marchal (18), les hormones ne peuvent-elles pas simplement « sensibiliser » les tissus hogdkiniens aux autres thérapeutiques ?

Dubois-Ferriere (12) cite deux cas où, sous l'influence unique de la Cortisone, les adénopathies fondirent de cette façon : c'est, comme il le reconnaît, une exception, car les autres auteurs sont beaucoup plus réservés : Eliel et Pearson (30), Taylor (33), Strauss (36), Marchal (16), Bernard ne reconnaissent qu'une action minime et inconstante sur les adénopathies.

C'est ce que nous avons observé, mis part, les quatre malades précédents.

Chez trois malades, l'action fut plus nette, la diminution des ganglions hypertrophiés modérée ou à peine appréciable (obs. V, VII et IX).

Chez trois malades, l'échec fut total : non seulement, chez ces trois malades parvenus au stade évolutif terminal, les ganglions ne diminuaient pas de volume, mais bien plus ils évoluèrent sous imprégnation hormonale ! Strauss (36), sur dix malades, cite trois cas semblables. Justin-Besançon (6), deux cas sur huit.

Enfin deux de nos malades n'avaient pas d'adénopathies superficielle visible (signalons qu'un de ces malades présenta, lors d'une flambée évolutive terminale, une poussée ganglionnaire, alors qu'il était en cours de traitement (obs. VIII).

L'action a été nette chez quatre malades qui, en même temps, reçurent soit des rayons X soit de la moutarde à l'azote. Chez huit autres, l'action a été à peine perceptible ou nulle (chez quatre d'entre eux, les adénopathies poursuivirent leur évolution).

Si donc, l'action sur l'état général et la température est la plupart du temps spectaculaire, l'action sur les adénopathies paraît médiocre et inconstante, en tout cas, nettement inférieure à celle de la radiothérapie. De plus, chez quelques malades, la radiothérapie, se montra efficace après échec des hormones.

Nous n'avons pu, malheureusement, pratiquer des biopsies ganglionnaires ou des adénogrammes en série. Cependant,

l'action des hormones sur le volume des ganglions, nous font admettre facilement l'opinion des auteurs qui ont pu faire de tels examens, et n'ont relevé aucune modification nette (Justin-Besançon, Marchal, Taylor).

En résumé : l'action sur les adénopathies médiastinales est nulle. L'action sur les adénopathies superficielles est très modérée, inconstante, lorsque l'A.C.T.H. et la Cortisone sont employés seuls. Lorsqu'il y a association à la radiothérapie, l'effet est à peine supérieur à celui de cette dernière thérapeutique appliquée isolément.

4° Action sur les autres manifestations

a) *Atteinte hépatique et splénique* :

Sur nos douze malades : une présenta une hépatomégalie avec insuffisance hépatique qui disparut rapidement (obs. I).

Cinq malades présentèrent d'importantes hépato-splénomégalies dont deux avec ascite. Parmi ces cinq malades dans un cas (obs. II), la rate et le foie reprirent leur dimension normale en quinze jours et ne se manifestèrent plus par la suite. Chez les quatre autres, l'échec fut total. Dans un cas (obs. VIII), l'hépato-splénomégalie se développa au cours même du traitement dans une poussée évolutive terminale. Dans un cas (obs. III), l'action fut absolument nulle et, dans les deux derniers cas, l'ascite augmenta de volume ainsi que le foie (il est à noter que le contexte clinique élimine la possibilité d'une cirrhose éthylique).

En résumé : sur six malades présentant des manifestations hépatiques et spléniques d'origine hodgkinienne, *nous avons eu deux succès et quatre échecs.*

b) *Manifestations cutanées.*

Nous n'avons observé aucune lésion cutanée spécifique parmi nos douze malades. La seule manifestation rencontrée, fut le prurit et une pigmentation accentuée.

Parmi nos douze malades, trois seulement ont présenté du prurit. Chez l'un, il avait cessé spontanément avant le traitement (obs. V). Chez les deux autres (obs. VII et XII), le prurit généralisé, extrêmement important, ne fut influencé en aucune manière.

Nous ne pouvons donc confirmer l'avis de divers auteurs qui ont vu une sédation de ce symptôme très désagréable pour le malade.

c) *Les douleurs.*

Trois malades seulement sur douze ont présenté des manifestations douloureuses, mais elles furent d'une rare intensité, obligeant à recourir aux opiacés de façon permanente.

Deux malades présentaient des douleurs vertébrales au niveau de la colonne lombaire, irradiant vers les lombes, mais sans lésions osseuses visibles radiologiquement : elles ne furent adoucies que chez un malade (obs. II), mais d'une façon très passagère et incomplète. *Ces malades ne furent donc pratiquement pas soulagés par le traitement hormonal* (*).

Un malade présenta en fin d'évolution des douleurs osseuses dans les membres inférieurs, douleurs ostéocopes avec atteintes médullaire (cellules de Sternberg retrouvées dans la moelle). *Ici encore l'A.C.T.H. et la cortisone n'eurent aucune action.*

d) *Les manifestations respiratoires.*

Nous n'avons observé aucune atteinte pulmonaire hodgkinienne chez nos douze malades, la seule manifestation fut une toux imputable à une atteinte médiastinale. Cette toux fut améliorée très transitoirement chez deux malades, mais sans amélioration concomitante de l'atteinte médiastinale.

Justin-Besançon signale la fermeture et la disparition d'une caverne pulmonaire lymphogranulomateuse avec l'A.C.T.H.(6).

(*) Siguier signale l'amélioration d'une paraplégie avec troubles urinaires dus à une atteinte médullaire hodgkinienne, avec l'A.C.T.H. (7).

Dubois-Ferrière signale la disparition de l'infiltration pleuro-pulmonaire chez deux malades (12).

5° Action sur la formule sanguine

Elle est peu nette :

a) *Action sur les leucocytes.*

— Six malades présentaient une hyperleucocytose modérée avec polynucléose neutrophile : 10.000 à 30.000 globules blancs, 80 % en moyenne de polyneutro.

— Trois malades qui reçurent soit des rayons X, soit de la moutarde à l'azote, virent une nette diminution de leur leucocytose à 9.000.

Chez les trois autres, l'action fut à peu près nulle : le chiffre des leucocytes étant trop variable d'une numération à l'autre pour incriminer une action thérapeutique.

— Quatre malades présentaient une forte leucopénie (6 à 4.000).

Deux de ces malades, qui subirent en même temps un traitement à la caryolysine, très modéré, virent leur leucopénie aggravée de façon irreversible.

Chez les deux autres, traités par les hormones seules, on n'observa pas la moindre modification.

— Enfin deux malades avaient une leucocytose sensiblement normale.

b) *Action sur les hématies.*

— Sept malades avaient une anémie nette (au-dessous de 3.550.000).

Chez deux seulement il y eut une réparation légère de l'anémie.

Chez aucun malade le traitement hormonal ne put éviter les transfusions lorsque leur état les rendit nécessaires : nous n'avons donc pas observé une action sur l'érythropoïèse aussi nette que quelques auteurs l'ont rapporté :

Marchal (5) observe que « A.C.T.H. et Cortisone refont une réserve de globules rouges, même sans transfusion ».

Taylor (33), de même, observe chez quelques malades une réparation de l'anémie progressive.

De même Dubois-Ferrière (12) dans deux cas.

En résumé : l'action sur la formule sanguine ne nous a pas paru convaincante. L'A.C.T.H. et la Cortisone ne semblent pas avoir eu d'action bien nette ni sur les leucocytoses ni sur les leucopénies ; elles n'ont pas eu non plus d'action sensible sur le taux des globules rouges.

Enfin, nous ne possédons pas de documents suffisants pour interpréter l'action des hormones sur le taux des éosinophiles.

6° Action sur la vitesse de sédimentation

Chez tous nos malades la vitesse de sédimentation des hématies, mesurée par la méthode de Westergreen, était très élevée (entre 100 et 80 mm. en une heure).

Dans trois cas cette vitesse de sédimentation a été un peu ralentie d'une façon transitoire, mais est restée très élevée (30 à 50 mm.).

Chez les neuf autres malades l'action n'a pas été appréciable.

Comme dans les autres symptômes, l'action sur la vitesse de sédimentation apparaît incomplète, inconstante et transitoire.

Conclusion. — Il ressort de cette étude sur les effets d'un premier traitement par l'A.C.T.H. et la Cortisone que :

1° *L'action est souvent spectaculaire sur l'état général et sur la fièvre* ;

2° *L'action sur les adénopathies et les autres signes est très discutable : elle est en tout cas incomplète et inconstante* ;

3° *L'A.C.T.H. et la Cortisone ne semblent pas avoir d'effet supérieur l'un par rapport à l'autre. Tous deux donnent des résultats comparables* ;

4° *Les hormones, employées seules, n'entraînent pas de rémission clinique comparable à celles que donne couramment la radiothérapie, tant en qualité qu'en durée* ;

5° *L'action de l'hormonothérapie est* transitoire, *ce que nous allons étudier dans le chapitre suivant.*

II

L'ÉVOLUTION DE LA MALADIE DE HODGKIN APRÈS UN PREMIER TRAITEMENT PAR L'A.C.T.H. ET LA CORTISONE

Dans aucun cas les améliorations que nous venons d'étudier ne furent durables, et les rechutes survinrent, sans aucune exception, quelques semaines après l'arrêt du traitement. L'avenir de ces malades, après une première cure hormonale, nous conduit à étudier successivement la solidité des rémissions obtenues, les modalités suivant lesquelles apparaissent les nouvelles poussées, enfin les problèmes thérapeutiques posés par celles-ci.

Les rémissions

Une rémission est caractérisée par sa durée et sa qualité : on pourra parler de rémission réelle, d'une part, lorsque l'amélioration clinique est telle qu'un retour à une santé apparente est obtenue ; d'autre part, lorsque cette amélioration persiste après l'arrêt du traitement. Autrement dit, nous entendons par rémission *une stabilisation*, au moins clinique, du malade, sous l'influence de la thérapeutique.

A) *Durée.*

Nous étudierons tout d'abord la durée de ces rémissions.

Une remarque préliminaire s'impose : comment calculer la longueur de la stabilisation ?

Certaines améliorations persistent après l'arrêt du traitement, et on peut alors parler de vraie rémission ; mais d'autres ne dépassent pas la durée de la cure.

D'autre part, l'amélioration, obtenue dès la mise en œuvre des hormones, étant d'emblée maximum (c'est-à-dire qu'il n'y aura plus de progrès au cours de la cure) et pouvant être maintenue longtemps par une cure continue, nous ferons partir les délais de rémission *depuis le début du traitement* et nous préciserons, lorsqu'il y aura lieu, la durée de rémission vraie après l'arrêt du traitement.

Ceci étant posé, voici nos résultats :

1° *Trois malades* ne retirent aucun bénéfice appréciable du traitement hormonal : chez deux d'entre eux, il s'agissait de formes cliniques très aigues qui évoluèrent vers la mort en cinq mois sans que l'A.C.T.H. ou la Cortisone en eussent modifié le déroulement (obs. X et XI).

Chez le troisième le traitement resta sans effet sur une poussée évolutive terminale, alors que la radiothérapie avait par deux fois donné des rémissions de près d'un an (obs. III).

2° *Chez les neuf autres patients*, l'amélioration se manifesta dès le début du traitement et persista :

a) *Quelque temps après l'arrêt des hormones chez trois sujets.*

Chez l'un d'eux l'association de la radiothérapie à l'A.C.T.H. permit une stabilisation de onze mois (obs. I).

Chez les deux autres, les rémissions, fort incomplètes, persistèrent quinze jours à un mois après la cessation du traitement qui avait duré de un à deux mois ; la durée totale d'amélioration est donc de deux à trois mois.

b) *Tant que dura le traitement chez trois malades.*

Dans ces trois cas, dès l'arrêt du traitement, l'évolution reprit d'une façon aiguë (caractérisée surtout par une fièvre élevée et une baisse de l'état général).

Chez un malade un traitement continu à la Cortisone put être réalisé, qui maintint le malade stabilisé pendant *un an* sans incident.

Chez les deux autres, après une amélioration de quinze à vingt jours, l'évolution reprit dès l'arrêt des hormones et se fit par la suite vers l'exitus, malgré la reprise du traitement.

c) *Moins longtemps que le traitement dans trois cas.*

Ici la rechute survient au cours même du traitement, obligeant à augmenter les doses ou à changer d'hormones.

Chez un malade l'A.C.T.H. donna une rémission de deux mois, puis la Cortisone une rémission de quinze jours ; enfin, la radiothérapie eut raison de la rechute qui se fit sous Cortisone.

Chez deux autres malades, l'amélioration fut de trois semaines avec l'A.C.T.H. (obs. VII et IX).

En résumé : Il y a eu trois échecs totaux.

Si l'on excepte l'observation I, où le traitement par les rayons X peut justifier à lui seul le résultat obtenu, on peut dire que *la durée moyenne des rémissions obtenues chez les huit autres malades, par l'A.C.T.H. et la Cortisone, oscille entre quinze jours et trois mois.*

Un résultat durable, après l'arrêt du traitement, a été observé chez deux malades et *n'a pas dépassé un mois.*

Nous sommes donc loin des résultats de la radiothérapie qui donne facilement des rémissions de six mois à un an et parfois plus !

Cette brièveté des rémissions a été notée par de très nombreux auteurs : Pearson et Eliel, Giraud, Justin-Besançon, Bernard, Marchal, qui donne comme moyenne trois mois après l'arrêt du traitement (5).

B) *Qualité des rémissions.*

Nous n'avons pas obtenu, à proprement parler, de vraie rémission, comme nous l'avons définie (c'est-à-dire disparition des signes cliniques, objectifs et subjectifs dans leur ensemble,

correspondant à un arrêt du processus évolutif). Nous n'avons jamais eu cette impression de guérison réelle que peut arriver à donner la roentgenthérapie.

Le plus souvent la rémission était incomplète : il n'est que de considérer le chapitre relatif à l'action des hormones sur les divers symptômes ! Il est difficile d'établir des statistiques. Comme l'a remarqué Marchal (5) : « Tous ces résultats ne concordent pas chez un même malade, n'apparaissent pas simultanément ; ils sont souvent partiels et dissociés et assez souvent retardés. » Aussi, tout au plus, peut-on donner une impression d'ensemble.

Fréquemment, l'amélioration ne porte guère que sur l'état général et sur la température qui revient plus ou moins complètement à la normale. Certains symptômes sont parfois améliorés : toux, malaises digestifs ; d'autres ne sont que peu ou pas influencés : douleurs osseuses et nerveuses, prurit. Les ganglions, la formule sanguine, la vitesse de sédimentation ne sont que médiocrement et inconstamment modifiés.

Il ne s'agit donc pas, à vrai dire, de rémission réelle, d'arrêt du processus évolutif, mais d'une sorte de stabilisation d'ailleurs assez variable et incomplète. En d'autres termes, l'amélioration des signes généraux et subjectifs, masque l'évolution de cette maladie qui couve à petit feu, « en sourdine », pour repartir de plus belle peu de temps après l'arrêt du traitement ou parfois au cours même de ce dernier.

Dubois-Ferrière (12), étudiant le mode d'action de l'A.C.T.H. et de la Cortisone, se demandait : « En effet, en masquant les réactions de l'organisme sans atteindre l'agent pathogène lui-même, les hormones ne peuvent-elles pas favoriser sa dissémination ? La maladie ne continue-t-elle pas son chemin à bas bruit ? Pour un bien-être momentané, ne réserve-t-elle pas un réveil redoutable au malade, qui risque de se retrouver sans signe prémonitoire, transporté à un stade de généralisation contre lequel A.C.T.H. et Cortisone seront désormais impuissant ? » Ces inquiétudes nous apparaissent, hélas !

singulièrement justifiées, et de nombreux auteurs ont mis l'accent sur ce rôle de « camouflage » par l'A.C.T.H. et la Cortisone.

Giraud (17) conlut « que le processus pathologique de fond a suivi son évolution dans tous les cas étudiés » ; de même Coste (21) écrit : « Il semble bien toutefois... que les hormones n'attaquent jamais la cause de la maladie, mais qu'elles en annulent — transitoirement le plus souvent — les symptômes en supprimant un processus réactionnel de l'organisme. »

Pour nous résumer, disons que *les rémissions obtenues ont été incomplètes, dissociées et surtout transitoires* (les rémissions de plus de trois mois sont l'exception) *et qu'elles n'ont jamais correspondu à un arrêt du processus évolutif.*

Les récidives et l'évolution ultérieure

1) *Délais d'apparition.*

Les récidives furent la règle dans un délai de dix jours à deux mois pour les rechutes survenant au cours du traitement, de quinze jours à un mois pour celles qui apparurent après l'arrêt du traitement. Si l'on excepte le cas de l'observation I, le délai d'apparition le plus long fut seulement de trois mois à partir du début du traitement.

2) *Modalités d'apparition.*

a) *Poussées évolutives après stabilisation nette.*

Chez trois malade seulement l'évolution fut schématique : la récidive survint après une période d'accalmie nette. Chez l'une, la récidive survint trois semaines après l'arrêt du traitement, avec un tableau clinique comparable à celui de la première évolution. La fièvre reprit et les ganglions qui avaient régressés, augmentèrent de volume. Trois mois après cette rechute, une récidive survenait avec extension à la région mammaire gauche. Chez la deuxième, la rechute fut identique

aux premières manifestations, cependant les ganglions cervicaux, qui avaient diminué de volume avec l'A.C.T.H., ne grossirent plus.Le traitement hormonal fut inefficace sur cette récidive qui emporta le malade en un mois. Chez la troisième, la rechute fut différente de la première évolution (fièvre et adénopathies) et caractérisée par une atteinte hépatique et de la fièvre, sans adénopathies. La cure n'eut qu'une efficacité transitoire et la malade mourut cinq mois plus tard avec sa maladie en pleine évolution et des complications graves dues à l'A.C.T.H. (syndrome cushingnien et diabète).

b) *Poussées subintrantes dès l'arrêt du traitement ou au cours du traitement.*

Six malades, la moitié, eurent leur évolution complètement modifiée par le traitement hormonal.

Chez deux d'entre eux on a tenté d'interrompre la cure. Chaque fois une reprise de la maladie, avec le même tableau (fièvre, adénopathies médiastinales), obligeait à reprendre la thérapeutique. On a pu, finalement, arriver à maintenir ces malades à peu près stabilisés, mais gardant leurs adénopathies, avec 50 mmg. de cortisone par jour, prise d'une façon continue (obs. IV et VII). Chez deux autres, après une première poussée favorablement influencée, l'évolution pris cette allure sub-intrante avec raccourcissement des périodes de rémission : à chaque arrêt de la cure, une rechute survenait, avec le même tableau clinique fait de fièvre et d'adénopathies sans localisation nouvelle. Les ganglions qui avaient diminué de volume, s'hypertrophièrent à nouveau, l'état général n'était que peu influencé, la température affectait une allure ondulante : les hormones, efficaces au premier traitement, l'étaient un peu moins au deuxième et, dès la troisième cure, l'hormonorésistance fut totale. La radiothérapie eut raison de l'évolution après l'échec des hormones.

Chez les deux derniers, enfin, l'évolution fut comparable : chez l'un la rechute thermique et ganglionnaire qui suivit de

près l'arrêt du traitement fut hormono-résistante et l'évolution se fit vers l'excitus sous cortisone (obs. VI). Chez l'autre, qui présentait un syndrome surtout fébrile, cette succession de rémissions et de récidives fut particulièrement nette : la température affecta une allure ondulante, à larges oscillations de plus en plus rapprochées, au début sensibles aux hormones, puis devenant peu à peu résistante, obligeant à augmenter les doses, changer d'hormone, pour aboutir finalement à un échec complet avec poussées thermiques à 40° et poussée ganglionnaire sous cortisone, puis exitus.

3) *Evolution Hormono-résistance.*

Ainsi chez ces six malades, dont certains étaient soignés pour la première fois, dont d'autres avaient déjà subi la radiothérapie, l'évolution a été totalement perturbée.

Il est difficile, lorsqu'on étudie ces observations, de distinguer des périodes évolutives nettement séparées par des rémissions bien individualisées. Si les signes généraux et subjectifs sont influencés assez longtemps, les autres signes répondent de moins en moins bien et d'une façon dissociée. Une poussée thermique succède à une poussée ganglionnaire, une atteinte hépatique à des douleurs variées. Sous l'influence des hormones, la fièvre disparaît, mais les ganglions persistent et bientôt la température remonte avec atteinte de l'état général ; bref, le traitement ne peut être interrompu ; il doit à chaque instant être réadapté (augmentation des doses, alternance des hormones), jusqu'au moment où l'hormono-résistance étant totale et manifeste, on est dans l'obligation de recourir à une autre thérapeutique. Hélas ! celle-ci, dans quelques cas, arrive trop tard : ce fut le cas chez deux malades où la radiothérapie ne put enrayer la flambée évolutive terminale, ou bien elle n'est pas supportée par les patients trop fatigués (obs. VIII et XII).

Enfin, chez trois sujets la radiothérapie a efficacement agi après échec des hormones, donnant là ses résultats habituels (obs. II, V et IX).

4) *Action lointaine sur les adénopathies.*

Nous avons essayé de rechercher si l'action régressive sur les ganglions était durable, comme Dubois-Ferrière (4), Bernard et d'autres l'ont soutenu. Nous n'avons pu aboutir à une conclusion certaine : chez deux malades les ganglions, qui avaient diminué le plus, n'évoluèrent plus par la suite, mais à côté d'autres ganglions apparurent et furent hormono-résistants.

Chez les autres sujets, le résultat est moins net : chez tels malades, qui n'avaient jamais eu d'adénopathies, les ganglions s'hypertrophièrent pendant le traitement. Chez d'autres, au cours même de la cure, des ganglions diminuaient, alors que d'autres apparaissaient : il est difficile, dans ces conditions, de penser que les premiers réagissaient à l'action de l'hormono-thérapie.

Enfin, les différentes thérapeutiques combinées (hormones' moutardes à l'azote, rayons X, colchicine) rendent bien hasardeuse l'interprétation de ces faits. Ce que l'on peut retenir, c'est que sur les ganglions qui existent, l'A.C.T.H. et la Cortisone n'ont qu'une action discrète et transitoire et que celles-ci n'empêchent pas l'apparition de nouvelles adénopathies.

En résumé : De cette étude trois notions se dégagent.

1° *Perturbation de l'évolution.*

L'impression d'ensemble est que, à quelques exceptions près, l'hormonothérapie, en dépit d'une amélioration apparente, n'arrête pas le cours de la maladie et semble même parfois en accélérer l'évolution en raccourcissant les périodes d'accalmie, donnant aux poussées évolutives une allure sub-intrante.

2° *Notion d'une hormono-résistance.*

Celle-ci peut exister d'emblée, mais le plus souvent elle se développe au cours des traitements successifs : sur nos douze malades, cette hormono-résistance a été rencontrée dix fois. Nous

en donnons le détail dans le tableau suivant (cette hormono-résistance a été signalée par tous les auteurs que nous citons) :

Observations	I		II		III		IV		V		VI		VII		VIII		XI		X		XI		XII	
	A	C	A	C	A	C	A	C	A	C	A	C	A	C	A	C	A	C	A	C	A	C	A	C
Efficacité des hormones	+		+													+								
hormones	±		+												+									
lors de la I^re^ cure	+		+		—		+		+		+		+		+		+		—		+		—	
Lors de la 2^e^ cure	—		±			—	±		—			—		+	+			—			—				+
Lors de la 3^e^ cure				—				+						±	—	—						—		—

Nota. { A = A.C.T.H.
C = Cortisone.

Action sur les poussées évolutives : { ++ = efficacité très nette.
+ = action favorable.
± = action douteuse.
— = aucun effet.

Remarque. — Le tableau montre avec évidence la fréquence de l'hormono-résistance dès le deuxième traitement.

3° *Action non spécifique.*

Il apparaît comme certain que l'A.C.T.H. et la Cortisone n'ont aucune action sur le fond même de la maladie, que leur action est purement symptomatique, enfin qu'elles sont impuissantes à arrêter la marche de la maladie d'Hodgkin, tant du point de vue clinique que du point de vue histologique, comme l'ont montré Dubois-Ferrière (12), Marchal (5), Taylor (33) *et d'autres.*

LE PRONOSTIC FINAL

Après avoir vu l'action de l'A.C.T.H. et de la Cortisone sur la symptomatologie et l'évolution de la maladie de Hodgkin, il nous reste, résumant tous ces faits, à étudier les proportions dans lesquelles ce traitement a abouti soit au succès, soit à l'échec et également les délais de survies ainsi obtenus ; autrement dit quel est le pronostic que permet de porter cette thérapeutique.

Les faits :

1° *Sur nos douze malades* :

— Cinq sont vivants actuellement avec un recul de huit à dix-huit mois.

— Sept sont morts en cours de traitement.

2° *Parmi les cinq survivants* :

— *Trois* doivent leur survie au traitement radiothérapique qui fut appliqué devant l'échec des hormones. Sur ces trois malades, un présente actuellement une poussée évolutive aiguë avec généralisation qui semble devoir être terminale (obs. V). Les deux autres sont à peu près stabilisés (obs. II et IX).

— *Deux* observations sont particulièrement intéressantes. En effet, depuis un an ces malades sont stabilisés par la Cortisone à la dose de 50 mg./jour sans incident, au prix d'un traitement continu, car la moindre tentative d'arrêt l'évolution reprend. Mais la rémission obtenue n'est pas parfaite, ces malades continuant à présenter une fièvre légère et des adénopathies qui ne permettent pas de mener une vie normale.

3° *Parmi les sept malades morts* en cours de traitement, la plus longue durée de survie est de dix-sept mois (obs. I) mais il y a eu association avec les rayons X eu 1er traitement. Dans les autres cas, la survie moyenne est beaucoup plus courte.

Conclusions :

1) Nous pouvons mettre à l'actif de la Cortisone deux succès durables (un an) sur douze malades, ce qui se rapproche de la statistique de Marchal (18) qui donne un succès sur cinq malades. Dans ces deux cas, la rémission obtenue n'est que médiocre et n'a pas la qualité de la rémission donnée par les rayons X.

2) Les délais moyens de survie au cours du traitement vont de un à six mois chez sept malades, soit plus de la moitié : ce qui est nettement inférieur aux résultats de la radiothérapie, qui peut donner des rémissions de un an et plus et des survies totales de trois à quatre ans ou plus. La récente statistique de Peters donne 51 % de survies de deux ans et 35 % de cinq ans.

3) Trois malades bénéficièrent heureusement de la radiothérapie après échec des hormones. L'action des rayons X n'a pas été sensiblement influencée par le traitement hormonal.

En résumé :

— Aucun malade ne peut être considéré comme guéri.

— Le pronostic a été fatal à brève échéance (un à six mois) dans plus de la moitié des cas.

— Une fois sur six seulement on peut parler d'un succès relatif.

— Ces résultats sont nettement inférieurs à ceux de la radiothérapie.

LES ACCIDENTS

Certains auteurs mettent en avant que si l'A.C.T.H. et la Cortisone ont un grand avantage sur la radiothérapie, c'est qu'elles n'ont pas d'action défavorable sur l'hématopoïèse. Cet avantage est largement contre-balancé par les accidents auxquels donnent lieu les hormones. Ceux-ci ont été très clairement étudiés dans la thèse de Raba (2).

Sur nos douze malades, sept ont présenté des accidents :

— Dans un cas, ce fut un *syndrome cushingnien* accentué, avec bouffissure de la face qui devint haute en couleur, pilosité exagérée, virilisme, associé à un *diabète corticoïde* très peu sensible à l'insuline. Ces deux manifestations s'exagéraient avec la poursuite du traitement et régressaient dès l'arrêt ; aussitôt l'évolution flambait avec fièvre à 40° et l'on oscillait ainsi jusqu'à la mort de la malade entre les complications dues au traitement et l'évolution mal contenue de la maladie (obs. I).

— Chez les cinq autres malades, les accidents furent bénins et consistèrent en bouffissures de la face et pigmentation auxquelles s'ajoutèrent :

1° *Une infection pulmonaire* obligeant à interrompre le traitement et cédant à la pénicilline (obs. II) ;

2° *Une menace d'œdème aigu du poumon* disparaissant avec l'arrêt des hormones, mais alors l'évolution repart (obs. III) ;

3° *Une élévation de la tension artérielle* cédant à l'arrêt de la thérapeutique (obs. VIII).

A signaler que tous nos malades étaient au régime déchloruré, ce qui n'a pas empêché sept malades de faire des accidents de rétention hydrosaline.

Cette rapide étude montre bien que *le traitement par A.C.T.H. et Cortisone n'est pas inoffensif et qu'une surveillance étroite du malade en milieu hospitalier s'impose* afin de parer au plus vite aux incidents qui se déclarent : on est souvent pris entre deux feux et, comme Taylor (33) « nous avons souvent rencontré le problème de savoir ce qui causait le plus de désespoir au malade des complications produites par un traitement prolongé ou de la rechute par arrêt du traitement ».

CONCLUSIONS

L'étude des douze cas de maladie de Hodgkin, traités par l'A.C.T.H. et la Cortisone, nous conduit aux conclusions suivantes :

1) Aucune guérison n'a été obtenue.

2) Au cours du traitement :

a) L'effet des hormones est souvent spectaculaire sur l'état général et sur la fièvre ;

b) L'action sur les adénopathies superficielles est très modérée et inconstante. Il n'y a pas d'action sur les adénopathies médiastinales. Le résultat est nettement inférieur à celui de la radiothérapie ;

c) L'action sur les autres symptômes (atteintes viscérales et cutanées, douleurs, formule sanguine et vitesse de sédimentation) est discutable : elle est, en tous cas, incomplète et inconstante.

3) Dans tous les cas l'effet est *transitoire*.

4) Les rémissions obtenues sont incomplètes, dissociées et de courte durée. Elles ne correspondent pas à un arrêt de l'évolution de la maladie. Elles n'ont ni la durée, ni la qualité des rémissions que donnent les rayons X.

5) Au cours de l'évolution ultérieure :

a) Les récidives se produisent soit dans un délai assez bref (un mois en moyenne) après l'arrêt du traitement, soit dès l'arrêt ou même au cours du traitement ;

b) Une *hormono-résistance* apparaît au cours des rechutes, se manifestant dès la deuxième ou la troisième cure ;

c) Les poussées évolutives prennent une *allure sub-intrante* par raccourcissement des périodes de calme : l'évolution paraît ainsi accélérée.

6) Un résultat durable, au prix d'un traitement continu, est obtenu une fois sur six.

7) Les hormones n'ont aucun effet sur le processus pathologique de fond.

8) Les accidents imputables au traitement sont fréquents et obligent parfois à arrêter la cure.

9) *En résumé* : L'A.C.T.H. et la Cortisone ne sont pas toujours inoffensives. Les rémissions, inconstantes et transitoires, sont parfois acquises au prix d'une précipitation de l'évolution ultérieure. L'effet des hormones est nettement inférieur à celui de la radiothérapie. Lorsque les deux thérapeutiques sont associées, les résultats obtenus ne sont pas sensiblement supérieurs à ceux que donnent les rayons X employés seuls.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Pour le Doyen,
L'Assesseur : R. SIGALAS

Vu :
Le Président du Jury,
E. AUBERTIN

VU ET PERMIS D'IMPRIMER.
Bordeaux, le 22 Juin 1953

Le Recteur,
E. DELAGE

BIBLIOGRAPHIE

I. — LITTÉRATURE FRANÇAISE

1. Aubertin (E.). — « Bilan actuel de l'A.C.T.H. et de la Cortisone » (*Journal de Médecine de Bordeaux*, 130 n° 2, février 1953, p. 220).

2. Raba. — *Incidents et accidents observés au cours des traitements par A.C.T.H. et Cortisone* (thèse Bordeaux, 1951-1952).

3. Dreyfus (B.). — « Acquisitions récentes sur la maladie de Hodgkin » (*Presse Médicale*, 58 : 59, 27 sept. 1950, p. 1007 à 1010).

4. Dubois-Ferrière (H.). — « Essais de traitement du lymphogranulome de Hodgkin par la Cortisone associée au T.E.M. et aux métaux ionisés » (*Le Sang*, t. XXII, p. 180).

5. Marchal (G.). — « Nos résultats actuels du traitement des hémopathies malignes par l'A.C.T.H. et la Cortisone (*Bull. et Mém. de la Soc. de Méd. des Hôp. de Paris*, 67, n° 29, pp. 1237-1252).

6. Justin-Besançon (L.). — « Réflexion sur le diagnostic et le traitement de la maladie de Hodgkin, à propos de l'étude de 110 malades » (*Semaine des Hôpitaux*, 28 : 95, p. 3855).

7. Siguier (F.). — « Maladie de Hodgkin avec accidents neurologiques » (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, séance du 7 mars 1952).

8. Aschkenasay (A.). — « Effets comparés d'une injection unique d'A.C.T.H. ou de Cortisone sur les cellules sanguines et la moelle osseuse de l'homme » (*Sem. des Hôp.*, 28 : 27, 10 avril 1952).

9. Giraud. — « Modifications de la sécrétion gastrique au cours de l'emploi de l'A.C.T.H. et de la Cortisone » (*Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, séance du 8 fév. 1952).

10. Janbon et Bertrand. — « A propos du traitement de quelques hémopathies malignes » (*Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, 20 avril 1951).

11. Martin (E.). — « Emploi de A.C.T.H. et Cortisone dans la pratique médicale » (*Marseille Médical*, 88 : 9, 1951, pp. 397-409).

12. Dubois-Ferrière (H.). — « Réflexion sur le mode d'action de l'A.C.T.H. et de la Cortisone » (*Médecine et Hygiène*, Genève, n° 178, p. 334, 15 sept. 1950).

13. Payard et Beauchant. — « Traitement de la maladie de Hodgkin » (*Journ. de Méd. de Bordeaux*, février 1953, 130, n° 2, p. 171).

14. Ravault (P.). — « A.C.T.H. et Cortisone en thérapeutique » (*Le Progrès Médical*, 80 : 10, pp. 227-234, 1952).

15. Minet. — « La place de l'A.C.T.H. et de la Cortisone dans le traitement des hémopathies malignes » (*Echo Méd. du Nord*, XXIII, n° 4).

16. Marchal et Duhamel. — « Le traitement de la maladie de Hodgkin par A.C.T.H. et Cortisone » (*Bul. Méd. Paris*, 66 : 11, 1er juin 1952, pp. 253-260).

17. Giraud. — « Résultat du traitement hormonal (A.C.T.H. et Cortisone) de quelques hémopathies malignes » (*Montpellier Médical*, nov.-déc. 1951, 94, n° 6, pp. 611-624).

18. Marchal (G.). — « Traitement moderne de la maladie de Hodgkin » (*Sem. des Hôp.*, 28 : 3, 10 janv. 1952, p. 96).

19. Giraud. — « Cortisone et A.C.T.H. » (*Montpellier Médical*, décembre 1950, p. 484).

20. Bickel (G.). — « L'hormone hypophysaire surréno-corticotrope (A.C.T.H.) et ses applications thérapeutiques » (*Paris Médical*, 58 : 59, 27 sept. 1950, pp. 1007 à 1010).

21. Coste (P.). — « Problèmes posés par l'emploi thérapeutique de la Cortisone et de l'A.C.T.H. » (*Paris Médical*, 58 : 76, 29 nov. 1950, pp. 1237 à 1341).

22. Bickel (G.). — « Cortisone et A.C.T.H. Propriétés biologiques et applications thérapeutiques » (*Revue Médicale de la Suisse Romande*, t. LXXI, janv. 1951, p. 14).

23. Tuchmann-Duplessis. — « Propriétés biologiques et applications thérapeutiques de l'hormone corticotrope » (*Le Concours Médical*, 72 : 45, 11 nov. 1950, p. 3421).

24. Bernard (J.). — « Le Test de Thorn » (*Gazette Médicale de France*, nov. 1950, t. LVII, n° 22, pp. 1155-1156).

II. — LITTÉRATURE ÉTRANGÈRE

25. Dougherty et White. — « Effect of Pituitary Adrenotropic hormon on lymphoïd tissu » (*Proc. Soc. Exper. Biol. et Méd.*, 53 : 132, 1943).

26. Halpern. — « Effets de la Cortisone sur le taux des anticorps sériques » (*The Journal of Allergy*, juillet 1952).

27. Heilman and Kendall. — « The Influence of 11-dehydro-17-hydroxy-corticosterone (compound E) on the growth of a malignant tumor in the Mouse » (*Endocrinology*, 34 : 416-1944).

28. Murphy and Sturm. — « The Effect of Adrenal Cortical and Pituitary adrenotropic hormone on transplanted leukemia in Rats » (*Science*, 99 : 303, 1944).

29. Law and Speirs. — « Respouse of spontaneous lymphoïd leukemias in mice to injection of adrenal corticol extracts » (*Proc. Soc. Exper. Biol. et Méd.*, 66 : 227, 1947).

30. Pearson and Eliel. — « Use of pituitary adreno-corticotropic hormone (A.C.T.H.) and Cortisone in lymphomas and leukemias » (*J.A.M.A.*, 144 : 15, 16 déc. 1950, pp. 1349-1353).

31. Pearson and Eliel. — « A.C.T.H. and Cortisone induced regression of lymphoïd tumor in Man » (*A preliminary Report Cancer*, 24 : 6, 1949).

32. Feldman. — « The in vitro reaction of cells to adrenal-cortical steroïds with special reference to lymphocytes » (*Endocrinology*, juin 1950, 522).

33. Taylor et col. — « Cortical steroïd in treatment of Cancer, Effect of A.C.T.H. and Cortisone » (*J.A.M.A.*, 144 : 13, p. 1058).

34. Spies (J.-D.) et col. — « Pituitary adreno-corticotropic hormon and Cortisone in leukemia and Hodgkins' disease » (*Southern Medical Journal*, juin 1950, 43 : 497, 502).

35. Carlisle. — « Cortisone » (*Brit. Med. Journal*, 9 sept. 1950, pp. 590-595).

36. Strauss (B.) et col. — « La Cortisone dans la maladie de Hodgkin » (*Am. J. of Med.*, 12 : 2, fév. 1952, pp. 170-189).

37. Douglas (W.) and Patton. — « Action de l'A.C.T.H. sur la température du lapin » (*The Lancet*, 262 : 6703, 16 fév. 1952).

38. Rosenthal. — « L'A.C.T.H. dans les leucémies et les lymphosarcomes » (*Blood*, sept. 1951, t. VI, n° 9, pp. 804-823).

39. Cosgriff (S.-W.). — « Complications thrombo-emboliques du traitement par A.C.T.H. et Cortisone » (*J.A.M.A.*, 147 :10, nov. 1951).

40. Fearnley (G.-R.). — « Effet de l'A.C.T.H. sur la vitesse de sédimentation et le fibrimogène » (*The Lancet*, 261 : 6694, 15 déc. 1951).

41. Fadern (R.-S.) and Berson. — « Effet de la Cortisone sur la moelle osseuse dans la maladie de Hodgkin » (*Am. J. of Clinical Pathology*, 21 : 9, sept. 1951).

42. Schlulman (I.) and Landman. — « Effet de l'A.C.T.H. sur les leucémies » (*Pediatrics* (Springfied), 8 : 1 , juillet 1951).

43. Eliel and Pearson. — « Effet clinique et physiologique de l'A.C.T.H. et de la Cortisone chez les malades atteints de néoplasmes » (*New-York state J. Med.*, 51, n° 15, août 1951).

44. Davidson et col. — « Action de l'A.C.T.H. et de la Cortisone dans les hémopathies » (*Brit. Med. J.*, 15 nov. 1952, n° 4793).

45. Yoffey et col. — « Action de l'A.C.T.H. et de la Cortisone sur la moelle osseuse » (*Brit. Med. J.*, 31 mars 1951, n° 4708).

46. Wintrobe. — « A.C.T.H. et Cortisone dans les troubles hémopoïétiques » (*Am. J. Med.*, déc. 1950, 28 n° 3).

47. Backer and Ingle. — « Growth inhibition in Bone and Bone marrow following treatment with A.C.T.H. » (*Endocrinology*, 1948, 43 : 422).

48. Pearson-Eliel and Talbot. — « A.C.T.H. et Cortisone dans les maladies néoplasiques » (*Bull. New-York Ac. Med.*, 1950, 26 : 235).

49. Romero (E.). — « Dosage de l'A.C.T.H. dans le traitement par les moutardes à l'azote » (*Revista Clinica Espagnola*, 42 : 4, avril 1951.

50. Hechter. — « In vito, effect of adrenal cortical extract upon lymphocytolysis » (*Endocrinology*, 45, n° 4, oct. 1949).

BORDEAUX
IMPRIMERIE R. SAVIE
21-23, rue Teulère
—
1953

Dépôt légal N° 15.429 — 3e Trimestre 1953